Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Tiemann.

Vergleichende Untersuchungen über das

Jodbindungsvermögen der ungesättigten Fettsäuren

im arteriellen und venösen Blut.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt am 8. Dezember 1938

von

Edith Veltman

aus Linnich/Rhld.

Druck von H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Tiemann.

Korreferent: Prof. Dr. Ebbecke.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546405_0083

In den letzten Jahrzehnten haben unsere Kenntnisse über das Schicksal des Fettes im menschlichen Körper eine beträchtliche Erweiterung erfahren; über die Spaltung des Fettes durch die Fermente des Darmes, die Resorption der Spaltprodukte, ihren Wiederaufbau in der Darmwand und ihren Transport in die Fettdepots und von dort aus in die Leber sind viele Einzelheiten bekannt geworden. Daß die Fette in der Leber zu körpereigenen Fetten und Lipoiden umgewandelt werden können, ist recht wahrscheinlich. Die Leber weist im allgemeinen einen höheren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren auf als das Nahrungsfett, sodaß eine solche Annahme berechtigt erscheint; doch kann auch die Entstehung ungesättigter Fettsäuren der erste Schritt zu deren Abbau sein (Leathes).

Das Verdienst von F. Knoop ist es, den intermediären Fettstoffwechsel weitgehend aufgeklärt zu haben durch den Nachweis, daß die Fettsäuren auf dem Wege der β-Oxydation abgebaut werden, was von vielen Forschern experimentell bestätigt wurde (Embden und Dakin). Nach der Wieland'schen Dehydrierungstheorie, die zur Erklärung der Knoop'schen β-Oxydation herangezogen wird, besteht die erste Stufe des Abbaus der normalen Fettsäuren im Entzug von Wasserstoff unter Entstehung einer Doppelbindung. Das im Abbau befindliche Fett ist also reicher an ungesättigten Fettsäuren als Fett, welches noch nicht angegriffen ist. Die Einführung von Doppelbindungen in das Fettsäuremolekül macht es möglich, mit Hilfe von Jodanlagerung d. h. durch Bestimmung

der Jodzahl die Phase des Fettabbaus in etwa festzustellen, eine Methode, der man sich bedient, um verschiedene Fettarten nach ihrem Gehalt an ungesättigten Fettsäuren zu klassifizieren.

Auf der Höhe der Verdauung enthält die Leber mehr Fett als zu andern Zeiten und ihre Fettsäuren binden mehr Jod als das Nahrungs- und Depotfett. Das spricht dafür, daß die Leber, wie oben schon angedeutet wurde, im Fettstoffwechsel eine hervorragende Rolle einnimmt, daß sie sowohl lipoidsynthetische Wirkung hat — denn Lipoide sind reicher an ungesättigten Fettsäuren als die neutralfettreichen Nahrungs- und Depotfette — als auch abbauende Fähigkeiten aufweist, was an Durchströmungsversuchen am überlebenden Organ bewiesen wurde.

Neuere Untersuchungen von Forschern der verschiedensten Nationen beschäftigen sich nun mit der Frage, ob nur der Leber eine solche Fähigkeit des Fettabbaues zukommt oder ob auch in andern Organen Fette zerstört werden.

Baer[1]) fand, daß der Frosch, der normalerweise kein Aceton ausscheidet, wohl aber Buttersäure zu Acetessigsäure oxydiert, auch nach Leberexstirpation große Mengen Oxybuttersäure in Acetessigsäure umwandelt.

Die Möglichkeit der Beteiligung der Lunge am Abbau der Fette erwähnen erstmalig Roger und Binet[2]). Während der Durchströmung durch die Lunge fanden sie eine Verminderung des Fettgehaltes um etwa 10%. Die beiden Forscher sind der Ansicht, daß Fett in der Lunge retiniert (Lipopexie) und abgebaut wird (Lipodierese). Auch Oliaro[3]) konnte eine starke Herabsetzung des Blutfettes nach der Passage durch das Lungengewebe feststellen. Beson-

ders deutlich soll die lipodieretische Wirkung sein, wenn sich das Tier auf der Höhe einer Olivenölmahlzeit befindet. Nitzescu und Benetato[4]) haben auch in vitro die fettzerstörende Wirkung der Lunge nachgewiesen. In gleicher Richtung weisen die Versuche von Abelous und Soula[5]) und neuerdings von Okamoto[6]), die in der rechten Herzkammer ihrer Versuchstiere einen höheren Fett- und Cholesteringehalt fanden als in der linken. Leites[7]) erwägt eine Möglichkeit der Synthese von Cholesterin und Neutralfett in der Lunge.

Aber nicht nur der Lunge, sondern auch der Niere schreiben manche Autoren eine fettabbauende Wirkung zu (Snapper und Grünbaum[8]). Vor nicht langer Zeit hat Achard[9]) noch vergleichende Untersuchungen über den Fettgehalt der Nierenarterie und -vene veröffentlicht, wo er in $^4/_5$ der Versuche in der Nierenarterie höhere Werte fand als in der Vene.

Von großer Bedeutung ist die Frage des Fettstoffwechsels im Muskel. Aus den meisten bisherigen Untersuchungen ergibt sich, daß zwar Kohlehydrate zur Deckung der Muskelarbeit bevorzugt werden, daß aber auch die Verbrennung anderer Zellinhaltstoffe zur Aufrechterhaltung der Muskelarbeit herangezogen wird. Lafon[10]) fand im arteriellen Blut des musc. lev. labii sup. des Pferdes und des Esels einen größeren Fettgehalt als im entsprechenden venösen Blut. Er schloß daher auf einen Fettverbrauch in der Muskulatur. Von anderen Autoren wurden kohlehydratarm Froschmuskeln gereizt und so auf indirekte Weise gezeigt, daß die Spannungsarbeit des Muskels durch Oxydation von Nicht-Kohlehydraten geleistet werden mußte. Und zwar wird in den ungesättigten Fettsäuren der erste Angriffspunkt gesehen (Ochoa und

Meyerhof[11]). Nach Embden[12]) ist die für Dauerleistungen beanspruchte rote Muskulatur immer von höherem Phosphatid- und Cholesteringehalt als die weiße Muskulatur. Von Niermerko, Buchwald und Houget[13]) ist bei angestrengter Tätigkeit Fettschwund in der Muskulatur gefunden worden.

Alle diese Versuche und Annahmen einer Fettverbrennung außerhalb der Leber sind jedoch nicht unwidersprochen geblieben. Lombroso, Cantoni, Caccuri[14]) und Knipping[15]) konnten die lipolytische Wirkung der Lunge nicht bestätigen, während aber die Fähigkeit der Lunge Milchsäure abzubauen, also eine Beteiligung am Kohlehydratstoffwechsel von Knipping und seinen Mitarbeitern wohl als möglich erachtet wird. Japanische Autoren[16]) führen den höheren Fettgehalt im Herzen bei intravenöser Fettinjektion auf ein mechanisch-embolisches Steckenbleiben der Fettröpfchen in der Lunge zurück und behaupten, daß die Lunge im physiologischen Fett- und Lipoidstoffwechsel keine Rolle spielt. Auf dem gleichen Standpunkt stehen Schmitz und Peiser[17]) auf Grund ihrer eigenen Versuchsergebnisse.

Von Zaeper[18]), Carrasco[18]) und andern Autoren sind Versuche bekannt, die der Frage einer „Extraverbrennung" in der Lunge auf dem Wege über den Gasaustausch in der Lunge nachgehen. Sie halten ein Eingreifen der Lunge in den Stoffwechsel für nicht wahrscheinlich, weil nach ihren Berechnungen die durch körperliche Arbeit zwar sehr stark erhöhten Sauerstoffaufnahmewerte dennoch durchaus im Bereich des Möglichen liegen und nicht bedingt sind durch eine intrapulmonale Oxydation der vermehrten Stoffwechselschlacken des Blutes, sondern sie können als reine Kreislaufleistung gedeutet werden.

Nach Embden und Kalberlah[23]) haben zwar Muskulatur, Lunge und Niere im überlebenden Zustand nicht die Fähigkeit Aceton zu bilden. Aber die Autoren halten nicht für ausgeschlossen, daß während des Lebens außerhalb der Leber intermediär Acetessigsäure entsteht, daß also auch in andern Organen Fettsäuren abgebaut werden können.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Bürger wurden schon früher an der hiesigen Medizinischen Poliklinik vergleichende Untersuchungen über den Fettgehalt von arteriellem und venösem Hunde- und Pferdeblut vorgenommen (vergl. Diss. Freyher u. Käufer[19]) und bei nüchternen Tieren regelmäßig im arteriellen Serum ein höherer Fettspiegel gefunden als im venösen Serum, verbunden mit einer Abnahme des freien Cholesterins bei der Passage durch das Kapillargebiet.

Im Anschluß an diese Versuche wurde mir übertragen, zu ermitteln, ob und wieweit sich die Qualität des Fettes nach der Durchströmung des Gewebes geändert hat, um daraus weitere Schlüsse ziehen zu können für den extrahepatischen Fettabbau.

Ich machte meine Untersuchungen ebenfalls an arteriellem und venösem Pferdeblut, über dessen Gewinnung aus der Vena jugularis am noch lebenden Tier und aus der Arteria maxillaris bezw. carotis sofort nach dem Erschießen in der Dissertation von M. Käufer ausführlich berichtet ist.

Ehe ich an die weitere Verarbeitung des Blutes ging, ließ ich jeweils den Serumzucker untersuchen, der für die Arterie im Mittel etwa um 16,8 % höher lag als in der Vene.

Die Enteiweißung des Serums erfolgte durch Alkohol, der in 8—10facher Menge dem Serum gleichzeitig mit einer einfachen Menge Petroläther zugegeben wurde. Das nach 24 Stunden durch Filtration gewonnene Filtrat wurde eingeengt, zunächst der Petroläther und der Alkohol abdestilliert, den Rest ließ ich im Brutschrank bei einer Temperatur von 35° etwa 8 Tage trocknen, um dann mit einer Mischung von Alkohol und Äther (1:3) die Fette und Lipoide zu extrahieren. Ich extrahierte jeweils etwa 6mal unter Erhitzen auf dem Sandbad und ein letztes Mal nach vorheriger Behandlung des Rückstandes mit Chloroform, das auf dem Sandbad verjagt war. Bei meinem ersten Versuch ließ ich es dabei bewenden, engte ein, füllte in ein konstant gewogenes Wägegläschen, trocknete bei 35° und konnte nach einigen Tagen die Menge des Fettes feststellen.

Da mir jedoch die Werte im Vergleich zum menschlichen Serumfett zu hoch erschienen — bei nüchternen Stoffwechselgesunden sind von Popper und Scholl[24]) Blutfettwerte von 186—349 mg % festgestellt — und das Fett auch nicht recht klar wurde, sondern jedesmal beim Trocknen sich eine weiße flockige Substanz absetzte, vermutete ich, daß bei der Extraktion noch andere Produkte außer Fett mit in die Alkohol-Äther-Mischung übergegangen seien, was ich auf eine Verunreinigung des Äthers und des Alkohols mit Wasser zurückführte. Bestärkt wurde ich in dieser Annahme durch den Nachweis der Löslichkeit des Rückstandes in Wasser und Alkohol nach nochmaligem Aufnehmen des Fettes mit reinem, durch metallisches Natrium möglichst wasserfrei gemachten Äther. Aus diesem Grunde ging ich bei meinen weiteren Versuchen so vor, daß ich nach der Extraktion

mit Alkohol-Äther nochmals das Filtrat einengen und trocknen ließ und dann einige Male mit ganz reinem Äther extrahierte.

Es erübrigt sich, zu erwähnen, daß ich natürlich beide Sera, d.h. das arterielle und das venöse immer parallel behandelte, gleich oft und mit der gleichen Menge Alkohol-Äther bezw. reinen Äther extrahierte und daß ich jeweils Doppelbestimmungen durchführte.

Das Ergebnis meiner mit dieser Methode ermittelten Werte ist in der Tabelle I zusammengestellt.

Beim ersten Versuch extrahierte ich, wie oben dargestellt, nur mit dem Alkohol-Äthergemisch und erhielt außergewöhnlich hohe Werte für das Gesamtfett. Beim zweiten und dritten teilte ich das Serum auf, nahm es einmal nur in Alkohol-Äther auf (2a, 3a), zur andern Hälfte jedoch extrahierte ich es noch mehrmals mit reinem Äther (2b, 3b), um mir ein Bild machen zu können von der Menge des im ersten Versuche beigemischten Nichtfettes. Nachträglich läßt sich dies aber, wie man sieht, nicht bestimmen, denn nur im zweiten Versuch sind die Fettwerte, die ich nach der zuerst beschriebenen Methode erhielt (2a), erheblich höher als die Werte, die sich nach nochmaliger Extraktion ergaben (2b), im dritten Versuch ist ein Unterschied nicht nachweisbar. Vielleicht beruht das darauf, daß für diesen Versuch nach Reklamation eine einwandfreie Lieferung Äther erfolgte, wahrscheinlicher, ja geradezu sicher ist, daß sich das Blutfett je nach der Stoffwechsellage des Tieres ändert, sodaß der Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme von Bedeutung ist, über den ich aber leider keine Angaben machen kann.

Wie man sieht, war in sämtlichen Versuchen dieser Tabelle der Fettgehalt des venösen Blutes stets niedriger als der des arteriellen. Das Ergebnis meiner Bestimmungen stützt demnach die Resultate von Freyher und Käufer, jedoch liegen meine Werte im ganzen niedriger und die Differenz zwischen Arterien- und Venenfett ist nicht so hoch. Im Mittel enthielt das arterielle Serum 0,3053 % und das venöse Serum 0,2928 % Fett, die Differenz betrug — 3,61 % berechnet auf das Serumfett der Arterie.

Meine eigentliche Aufgabe war es, festzustellen, ob das Fett bei der Passage durch das Gewebe mit der Quantität auch die Qualität ändert, ob mit der Abnahme der Fettmenge eine Zunahme der ungesättigten Fettsäuren erfolgt, die den Rückschluß erlaubt, daß auch außerhalb der Leber der Körper zum Abbau von Fett fähig ist, wie von manchen Autoren angenommen wird. Die Menge der ungesättigten Fettsäuren im arteriellen und venösen Serum läßt sich durch Bestimmung der Jodzahl ermitteln, da, wie oben erwähnt, Doppelbindungen leicht Halogene anlagern.

Hierfür gibt es eine Reihe Methoden. Ich hielt mich an die im Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analysen von Hoppe-Seyler-Thierfelder[20]) gegebene Vorschrift. Der Gang der Bestimmung besteht darin: die zu untersuchenden Fettmengen werden getrennt in etwa je 50 ccm Chloroform gelöst, mit gleichen Mengen einer Jod-Quecksilberchloridlösung versetzt und 24 Stunden dunkel und verschlossen sich selbst überlassen. Durch das Jod werden im Laufe dieser Zeit die Doppelbindungen des Fettes abgesättigt. Nun fügt man zu jedem der angesetzten Versuche gleiche Mengen Jodkali und Aqua dest. und als Indikator einige Tropfen Stärke-

lösung hinzu. Es wird dann mit Natriumthiosulfat bis zum Farbloswerden der Lösung alles Jod wieder rücktitriert mit Ausnahme von dem Jod, das von den ungesättigten Fettsäuren, von Cholesterin und allen andern Doppelbindungen enthaltenden Substanzen gebunden wurde. Jeder Bestimmung läuft ein Leerversuch parallel.

Der Berechnung liegt zugrunde, daß die Differenz aus Leerwert minus Vollwert, multipliziert mit dem Titer der Thiosulfatlösung der von dem Fett gebundenen Jodmenge entspricht. Durch Umrechnung auf 100 g Fett erhält man die Jodzahl, d. i. die Menge Jod in Gramm, welche von 100 g Fett aufgenommen werden. Der Titer der Thiosulfatlösung ist die Zahl, die angibt, wieviel Gramm Jod 1 ccm der Thiosulfatlösung entspricht. Man muß sie vor jedem Versuch neu bestimmen, da die Lösung nicht stabil ist.

Tabelle II zeigt die Ergebnisse meiner Titrationen. Jeder Versuch entspricht der unter gleicher Nummer in Tabelle I angegebenen Bestimmung, da ich das dort verzeichnete, aus dem arteriellen und venösen Serum gewonnene Fett für die Titrationen weiterverarbeitete.

Leider weisen meine Jodzahlen nicht in eine Richtung, sprechen also nicht für ein bestimmtes Verhalten des Fettes im Gewebe. Bei den beiden ersten Versuchen wollte es zunächst scheinen, als ob die Jodzahl und damit der Gehalt an ungesättigten Fettsäuren im venösen Serum erheblich höher sei als im arteriellen, doch die 8 folgenden Versuche zeigen zur Hälfte überhaupt keinen Unterschied bezw. Differenz, die innerhalb der Fehlergrenze liegt und nicht als Folge einer Vermehrung oder Verminderung der

Doppelbindungen anzusehen ist, zur andern Hälfte eine Abnahme der Jodzahl im venösen Serum.

So kann ich auf Grund meiner Versuche die Ergebnisse von M. Käufer nicht bestätigen, die in den am Schluß ihrer Arbeit angeführten vier Jodzahlbestimmungen für die Vene jedesmal höhere Werte fand.

Zusammenfassend kann nach den vorliegenden Versuchen gesagt werden, daß zwar das Serumfett auf dem Wege Arterie—Vene etwa 3,61 % Fett verliert, daß aber die Zusammensetzung des aus dem Gewebe abströmenden Blutfettes keine eindeutige Änderung erfährt, die Bestimmung der Jodzahlen hat nicht zu eindeutigen Resultaten geführt. Einstweilen läßt sich also nur vermuten, daß das Fett von der Leber aus den Geweben zugeführt und dort retiniert wird, entweder als Depotfett oder als Aufbausubstanz der Organzellen, oder daß es einer vollkommenen Verbrennung im Gewebe unterliegt und so als Energiespender dient, wie von vielen Seiten angenommen wird.

Vielleicht ist die von mir verwandte Hübl'sche Methode für diese Bestimmungen zu ungenau, sodaß möglicherweise mit den in der letzten Zeit angegebenen Methoden von Hinsberg und Holland[21]) oder nach der Mikromethode von Rappaport und Wachstein[22]) eine Klärung der Frage des extrahepatischen Fettstoffwechsels erfolgen kann.

Das Thema meiner Arbeit verdanke ich Herrn Prof. Dr. Bürger. Ihm und Herrn Prof. Dr. Deuticke möchte ich für die wertvollen Anregungen, die sie mir während meiner Arbeit zuteil werden ließen, herzlich danken.

Ferner bin ich Herrn Dr. Wirtz und Herrn Huizenga jr. (Bonn), die mich in liebenswürdiger Weise bei der Gewinnung des Blutes unterstützten, zu Dank verpflichtet.

Literaturangaben.

Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie.
Oppenheimer: Handbuch der Biochemie.
Lehnartz: Chemische Physiologie.

1) Baer, Julius: Biochem. Zs. 127, 275 (1922).
2) Roger und Binet: C. r. Soc. Biol. 88, 1079 (1923).
3) Oliaro: Zs. f. exp. Med. 91, 366 (1933).
4) Nitzescu und Benetato: C. r. Soc. Biol. Paris 101, 74 (1929).
5) Abelous und Soula: C. r. Soc. Biol. 85, 6 (1921).
6) Okamoto, Masaichi: Mitt. med. Akad. Kioto 18 1236—1244 (1936).
7) Leites: Biochem. Zs. 190 (1927).
8) Snapper und Grünbaum: Biochem. Zs. 150 (1923).
9) Achard: C. r. Soc. Biol. 110, 888 (1932).
10) Lafon: C. r. Ac. Sci. 156, 1248 (1913).
11) Ochoa: Biochem. Zs 227, 116 (1930).
Meyerhof: Biochem. Zs. 237, 427 (1931).
12) Hoppe-Seyler: Zs. f physiolog. Chemie 125, 199 (1923).
13) Niermerko: Acta Biol. Exp. 3, 143 (1929).
Buchwald und Cori, C. F.: Proc. Soc. Exp. Biol. 28, 737 (1931).
Houget: Ann. de Phys. et Physicochim. Biol. 9, 277 (1933).
14) Lombroso: Ann. Clin. med. e Med sper. 11, H. 1, 78 (1921).
Arch. internat. Physiolog. (1921, 1923, 1925).
Rass. Clin. 34, 55—64 (1935).
Cantoni: Atti Accad. naz. Linzei 10, 466 (1929).
Caccuri: Fisiol. e Med. 2 (1931).
15) Knipping: Kli. Wo. 1934. II, 1449.
16) aus der Tohoku-Universität zu Sendai: Biochem. Zs. 276 (1935).
17) Schmitz und Peiser: Biochem. Zs. 160, 20 (1925).
18) Zaeper: Zs. f. exper. Med. 99, 187.
de Carrasco: Kli. Wo. 1936, I, 114.
Weitere Literatur unter Kli. Wo. 1936, I, 114.
Archives de Physiol. 29, 590 (1897).
19) Freyher: Diss. 1934.
Käufer: Diss. 1937.
20) Hoppe-Seyler-Thierfelder: Hdb. d. physiol. u. pathol. chem. Analysen, S. 105.
21) Hinsberg u. Holland: Zs. f. exp. Med. 90 (1933).
22) Rappaport und Wachstein: Zs. f. exp. Med. 99 (1936).
23) Hofmeister: Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 8, 121.
24) D. Zs. f. Chir. 235, 565 (1932).

Lebenslauf.

Am 20. Februar 1914 wurde ich Edith, Klara, Mathilde Veltman, in Linnich (Kreis Jülich) als Tochter des jetzigen Regierungsdirektors i. R. Dr. Antonius Georg Veltman, geboren. In Koblenz besuchte ich das Lyzeum und die Realgymnasiale Studienanstalt der Ursulinen, die ich 1933 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Mai 1933 begann ich das Medizinische Studium an der Universität Würzburg. Vom 2. Semester ab studierte ich in Bonn, wo ich im April 1934 den I. Abschnitt und im Juli 1935 den II. Abschnitt der ärztlichen Vorprüfung bestand, mein Studium nach 6 Semestern beendete und am 10. Dezember 1938 das mediz. Staatsexamen ablegte.